

学校编码: 10384
学号: 20620111151469

分类号____密级____
UDC____

廈門大學

碩 士 學 位 論 文

应用模拟移动床色谱技术分离
多不饱和脂肪酸的研究

Study on the Separation of Polyunsaturated Fatty Acids with
the Simulated Moving Bed Technology

龚 智 宏

指导教师姓名: 李军 教授 许晨 研究员

专 业 名 称: 化 学 工 程

论文提交日期: 2014 年 月

论文答辩时间: 2014 年 月

学位授予日期: 2014 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为()课题(组)的研究成果，获得()课题(组)经费或实验室的资助，在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。)

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

对于不饱和脂肪酸的分离，单一的方法很难达到高纯度。本文以不饱和脂肪酸粗甘油酯为原料，经过脱胶、酯化进行预处理，得到不饱和脂肪酸乙酯混合物。通过脉包法或超临界色谱法进行初步纯化后，再结合模拟移动床色谱技术，可得到纯度达 98% 的不饱和脂肪酸乙酯(花生四烯酸乙酯)。并在线性、非线性下对模拟移动床分离三组分工艺进行了研究。

首先，为了了解粗油脂的基本性质及组成，对粗油脂进行了酸值、皂化值、碘值、过氧化值、不皂化物值、磷脂含量等分析，可以计算出粗 AA 油脂和粗鱼油中的甘油酯的平均摩尔质量、平均碳碳双键数以及构成甘油酯的脂肪酸的平均碳数。并且，对两种粗油脂进行了液质联用分析，可以定性两种粗油脂中脂肪酸的构成。

其次，脉包法与模拟移动床色谱联用可以得到高纯度的花生四烯酸乙酯。采用脉包法，可将原有的花生四烯酸乙酯混合物的约 9 个组分纯化为 2 组分混合物。通过模拟移动床色谱分离两组分，得到了纯度 98% 的花生四烯酸乙酯。

再次，为了扩展模拟移动床色谱的应用范围，进行了线性吸附下三组分分离的研究。分别以鱼油乙酯和花生四烯酸乙酯为原料，研究了线性吸附下，五区串联模拟移动床对三组分的分离存在的回收率下降问题。分析其原因，在于支路较大的死体积引起的浓度波的滞后和返混，使得支路的浓度波不能集中分布在特定时间段内。为解决此问题，课题组提出了六区串联模拟移动床，并以理论和实验证明了六区串联模拟移动床可以很好地解决支路死体积引起的回收率下降问题。

最后，研究了非线性下五区、六区串联模拟移动床的色谱规律，建立了色谱过程的多组分竞争吸附模型，用于预测线性、非线性下的模拟移动床过程。以鱼油乙酯为原料，通过实验确定了模拟移动床的可分离操作点范围，并将模拟值与实验值对比，说明模型可用于预测、指导实验。

关键词：模拟移动床色谱；非线性；鱼油乙酯；花生四烯酸乙酯

Abstract

It is difficult to obtain unsaturated fatty acids with high purity using a single method. In this thesis, unsaturated fatty acid with high purity was obtained using urea inclusion method combined with simulated moving bed(SMB) chromatography. The process was as follows: firstly, the crude oils containing unsaturated fatty acid were transformed to ethyl ester mixtures after de-gumming and esterification; secondly, the ethyl ester mixtures were purified by urea inclusion and supercritical fluid chromatography; SMB chromatographic technology was then applied to further purify the unsaturated fatty acid ethyl esters. The purity of arachidonic acid ethyl ester (AA-EE) reached up to 98% after the whole process. What is more, the SMB processes for the separation of ternary mixtures in linear and nonlinear chromatography modes were investigated. Details for the process are as follows.

Firstly, to learn the basic properties and compositions of the crude oils, the acid value, saponification value, iodine value, peroxide value, content of unsaponifiable matter and phospholipids content of the crude oils were evaluated. Based on these results, it is possible to calculate more parameters of arachidonic acid crude oil and crude fish oil, such as average molar mass, average carbon-carbon double bonds number, and average carbon number of fatty acids. Also, liquid chromatography-mass spectrometry analysis of the two crude oils was carried out to obtain information for the fatty acid compositions of the two oils.

Secondly, it is possible to get high purity AA-EE by combining urea inclusion and SMB. After urea inclusion, the origin AA-EE mixture containing 9 components is purified to a binary mixture. Then, AA-EE is obtained with 98% purity using SMB technology for binary separation

Afterwards, to extend the application of SMB for ternary separation, SMB for ternary mixture separation in linear adsorption was studied. In linear adsorption, the recovery of five-zone SMB for ternary separation may decrease. This phenomenon was caused by the delay and back-mixing of the bypass concentration wave. The dead volume of bypass caused delay and back-mixing of concentration wave so that it

could not concentrate on specific time. Six-zone SMB was proposed to solve the decrease of recovery. It was demonstrated theoretically and practically that six-zone SMB is a good solution to the problem of the recovery decreasing.

Finally, five-zone and six-zone cascade SMBs were studied in nonlinear condition. Multi-component competitive adsorption model was established to predict SMB process in linear and nonlinear conditions. The separable region was determined by experiment using fish oil ethyl ester as the feed. Moreover, the good agreement between simulation and experimental data indicates that the model established here is able to predict and guide further experiments.

Key Words: simulated moving bed chromatography; nonlinear; fish oil ethyl ester; arachidonic acid ethyl ester

目录

摘要	I
Abstract	II
目录	i
Contents	v
第一章 文献综述	1
1.1 色谱分离技术概述	1
1.1.1 批处理色谱的规模化	1
1.1.2 色谱的连续化	1
1.2 模拟移动床色谱的原理及应用	3
1.2.1 模拟移动床色谱的原理	3
1.2.2 模拟移动床色谱的应用	3
1.3 模拟移动床色谱分离新工艺	5
1.3.1 变化各区柱数：“VariCol”工艺	5
1.3.2 变化流量：“Partial-Feed”、“Selected-Withdrawal”、“Power-Feed” 工艺	6
1.3.3 变化浓度：“ModiCon”、“EE-SMB”工艺	6
1.3.4 溶剂、温度梯度工艺	7
1.3.5 超临界流体 SMB	7
1.4 三组分分离工艺	7
1.4.1 五区模拟移动床	7
1.4.2 八区或九区 SMB	8
1.4.3 五区串联 SMB	9
1.4.4 JO 工艺	10
1.5 AA、DHA 概述	10
1.5.1 理化性质	11

1.5.2 AA、DHA 在保健食品中的应用	11
1.5.3 其它应用.....	12
1.6 AA、DHA 分离纯化方法	12
1.6.1 低温溶剂结晶法.....	12
1.6.2 尿素包合法.....	12
1.6.3 分子蒸馏法.....	13
1.6.4 银离子络合法.....	13
1.6.5 脂肪酶水解法.....	13
1.6.6 色谱分离法.....	14
1.6.7 分离方法对比.....	14
1.7 研究内容	15
第二章 油脂的成份分析	16
2.1 油脂的常规分析	16
2.1.1 酸值.....	16
2.1.2 皂化值.....	16
2.1.3 碘值.....	17
2.1.4 过氧化值.....	17
2.1.5 不皂化物.....	18
2.1.6 磷脂含量.....	18
2.1.7 小结.....	19
2.2 油脂的液相色谱-质谱分析	20
2.2.1 仪器和试剂.....	20
2.2.2 甘油酯的皂化.....	21
2.2.3 脂肪酸的液质联用(HPLC-MS)分析.....	21
2.2.4 甘油酯的液质联用分析(UPLC-Q-ToF).....	24
2.3 本章小结	31
第三章 模拟移动床色谱分离两组分	32
3.1 仪器和试剂	32
3.1.1 仪器.....	32

3.1.2 试剂.....	32
3.2 检测方法	32
3.3 粗 AA 油脂的预处理.....	33
3.4 粗 AA 油脂的乙酯化反应.....	34
3.5 初步分离	35
3.5.1 脉包法.....	35
3.5.2 SFC 半制备	36
3.6 SMB 分离二组分混合物.....	38
3.6.1 亨利系数测定方法.....	38
3.6.2 亨利系数 G 的测定.....	38
3.6.3 操作条件的选择.....	39
3.6.4 模拟移动床色谱的运行.....	39
3.6.5 实验结果.....	40
3.7 本章小结	41
第四章 模拟移动床色谱分离三组分工艺探索	42
4.1 SMB 模型的建立.....	42
4.1.1 单柱色谱模型.....	42
4.1.2 数值方法的选择.....	43
4.1.3 SMB 模型	44
4.1.4 多组分非线性 SMB 模型的建立	44
4.2 实验设备	47
4.2.1 仪器.....	47
4.2.2 试剂.....	47
4.3 参数测定	48
4.3.1 HPLC 测定方法	48
4.3.2 亨利系数 G 的测定.....	48
4.3.3 板高曲线法测定鱼油乙酯传质系数与总扩散系数.....	49
4.3.4 SMB 仪器中管路死体积的测量	52
4.4 模拟移动床分离三组分中的 AAEE	53

4.4.1 五区串联 SMB 介绍	53
4.4.2 五区串联 SMB 的操作条件限制	54
4.4.3 实验过程.....	57
4.4.4 结果与讨论.....	59
4.5 六区串联模拟移动床色谱分离 AAEE	66
4.5.1 六区串联 SMB 介绍	66
4.5.2 六区串联 SMB 的操作条件限制	66
4.5.3 实验过程.....	69
4.5.4 结果与讨论.....	71
4.6 进料浓度(鱼油乙酯)对三组分分离的影响.....	72
4.6.1 非线性的特点.....	72
4.6.2 等温吸附曲线的测定.....	77
4.6.3 结果与讨论.....	79
4.6.4 五区串联 SMB 的模拟与实验	82
4.6.5 六区串联 SMB 的模拟与实验	84
4.7 鱼油乙酯中强保留杂质的影响	87
4.7.1 (3+3)串联五区 SMB	87
4.7.2 (3+3+1)串联六区 SMB	88
4.8 本章小结	88
第五章 结论与展望.....	90
5.1 结论	90
5.2 论文创新性	90
5.3 展望	91
参考文献.....	92

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English.....	II
Contents in Chinese.....	i
Contents in English	v
Chapter One Introduction	1
1.1 Overview of Chromatographic Separation Technology	1
1.1.1 Scale production of batch chromatography	1
1.1.2 Continuous production of chromatography	1
1.2 Basic Principles and Applications of SMB	3
1.2.1 Basic principles of SMB	3
1.2.2 Applications of SMB.....	3
1.3 New Processes of SMB	5
1.3.1 Variation of column number of each zone: “Varicol” process	5
1.3.2 Variation of flow rate: “Partial-Feed”, “Selected-Withdrawal”, “Power-Feed” process.....	6
1.3.3 Variation of concentration: “Modicon”, “EE-SMB” process	6
1.3.4 Solvent and temperature gradient process	7
1.3.5 Supercritical fluid SMB	7
1.4 Separation of Ternary Components Mixture	7
1.4.1 Five-zone SMB	7
1.4.2 Eight-zone and nine-zone SMB	8
1.4.3 Five-zone cascade SMB.....	9
1.4.4 JO process	10
1.5 Overview of AA and DHA	10
1.5.1 Physicochemical properties	11
1.5.2 Application of AA and DHA in dietary supplements.....	11
1.5.3 Other applications	12

1.6 Purification Methods of AA and DHA	12
1.6.1 Low temperature crystallization	12
1.6.2 Urea inclusion	12
1.6.3 Molecular distillation	13
1.6.4 Silver ion complexation	13
1.6.5 Lipase hydrolysis	13
1.6.6 Chromatography	14
1.6.7 Comparison of separation methods	14
1.7 The Contents of This Thesis	15
Chapter Two Component Analysis of the Oils	16
2.1 Routine Analysis of the Oils	16
2.1.1 Acid value	16
2.1.2 Saponification value	16
2.1.3 Iodine value	17
2.1.4 Peroxide value	17
2.1.5 Unsaponifiable matter	18
2.1.6 Phospholipids content	18
2.1.7 Conclusion	19
2.2 LC-MS Analysis of the Oils	20
2.2.1 Instruments and reagents	20
2.2.2 Saponification of glycerides	21
2.2.3 HPLC-MS analysis of fatty acids	21
2.2.4 UPLC-Q-ToF MS analysis of glycerides	24
2.3 Conclusion	31
Chapter Three SMB for the Separation of Binary Mixtures	32
3.1 Instruments and Reagents	32
3.1.1 Instruments	32
3.1.2 Reagents	32
3.2 Determination	32

3.3 Pretreatment of AA Crude Oil	33
3.4 Esterification of AA Crude Oil	34
3.5 Initial Separation	35
3.5.1 Urea inclusion	35
3.5.2 SFC semi-preparative	36
3.6 SMB for the Separation of Binary Mixtures	38
3.6.1 The method of determination of Henry Coefficient	38
3.6.2 Determination of Henry coefficient	38
3.6.3 Selection of operation conditions	39
3.6.4 Operation of SMB	39
3.6.5 Results	40
3.7 Conclusion	41
Chapter Four Research of SMB for Separation of Ternary Mixtures	42
4.1 Establishment of SMB Model	42
4.1.1 Model of single column	42
4.1.2 Selection of numerical methods	43
4.1.3 SMB model	44
4.1.4 Establishment of multi-component nonlinear SMB model	44
4.2 Experimental Instruments	47
4.2.1 Instruments	47
4.2.2 Reagents	47
4.3 Determination of Parameters	48
4.3.1 HPLC determination method	48
4.3.2 Determination of Henry Coefficients	48
4.3.3 Determination of mass transfer coefficient and total diffusion coefficient of fish oil ethyl ester using Van-Deemter curve	49
4.3.4 Determination of dead volume in SMB	52
4.4 SMB for the Separation of AAEE from Ternary Mixtures	53

4.4.1 Introduction of five-zone cascade SMB	53
4.4.2 Condition limits of five-zone cascade SMB	54
4.4.3 Experimental	57
4.4.4 Results and discussion	59
4.5 Six-zone Cascade SMB for the Separation of AAEE	66
4.5.1 Introduction of six-zone cascade SMB	66
4.5.2 Condition limits of six-zone cascade SMB	66
4.5.3 Experimental	69
4.5.4 Results and discussion	71
4.6 Influence of Feed (Fish Oil Ethyl Ester) Concentration for the Separation of Ternary Mixtures	72
4.6.1 Characteristics of nonlinear chromatography	72
4.6.2 Determination of adsorption isotherm	77
4.6.3 Results and discussion	79
4.6.4 Simulation and experiment of five-zone cascade SMB	82
4.6.5 Simulation and experiment of six-zone cascade SMB	84
4.7 Influence of High-affinity Component in Fish Oil Ethyl Ester	87
4.7.1 (3+3) cascade five-zone SMB	87
4.7.2 (3+3+1) cascade six-zone SMB	88
4.8 Conclusion	88
Chapter Five Conclusion and Prospect	90
5.1 Conclusion	90
5.2 Innovation	90
5.3 Prospect	91
References	92

第一章 文献综述

1.1 色谱分离技术概述

色谱分离技术是分离混合物的一种重要方法,基于不同物质在由固定相和流动相构成的体系中具有不同的分配系数,在流动相洗脱过程中,各组分与固定相的作用强度不同,随流动相移动的速度不同,从而实现分离。即使混合物的性质差异很小,在增加色谱柱长(理论塔板数增加)后,也可以较好地分离。色谱法已广泛应用于生物、化学、医学等领域。

二十世纪初,俄国科学家 Tswett 提出“色谱”概念以来,经过一个世纪的理论和应用的完善,已成为现代分离分析中的一个重要方法。已发展成熟的气相色谱仪、液相色谱仪在实验分析中的应用非常广泛。

由于色谱具有良好的分离效果,人们考虑进行大规模分离。色谱由实验室走向工业应用道路上,经历了巨大的变革。作为工业应用的分离工具,需要满足产量与效益,也需要考虑环保与成本。批处理色谱的规模化和连续化色谱是工业色谱的两个发展方向。

1.1.1 批处理色谱的规模化

以分析色谱为基础,通过色谱柱尺寸的放大,增大进料量,其操作方法仍是间歇的方式。如图 1- 2(a)所示,采用批处理的方式,得到所需的组分。尺寸放大会带来一系列的技术问题,如流速的径向滞后、流速分布不均匀造成的谱带展宽等。同时,在一定压力下保证大的流速也提高了对泵的要求。

1.1.2 色谱的连续化

1.1.2.1 错流色谱

错流色谱中,洗脱液流向与固定相运动方向相垂直(交错),如图 1- 1。最早于 1949 年由 Martin 提出此概念^[1,2]。由于不同物质的吸附强度不同,在洗脱液流向的速度不同;固定相运动速度不变,二者的速度矢量加合后,产生不同的方向角,整体看来沿不同的螺旋线运动,与底部相交的位置也不同,最终实现不同组分连续的分离。

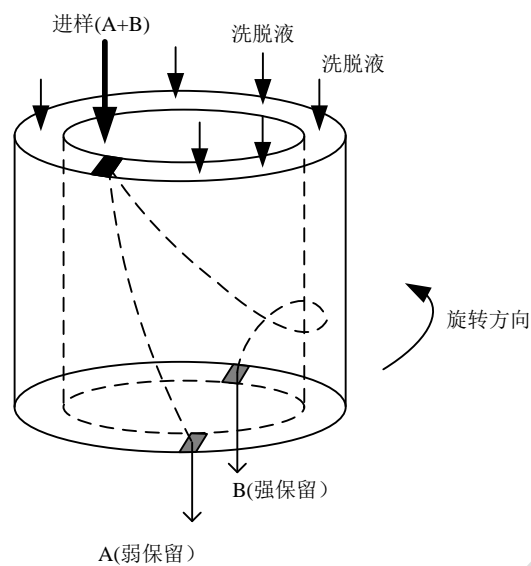


图 1-1 错流色谱示意图

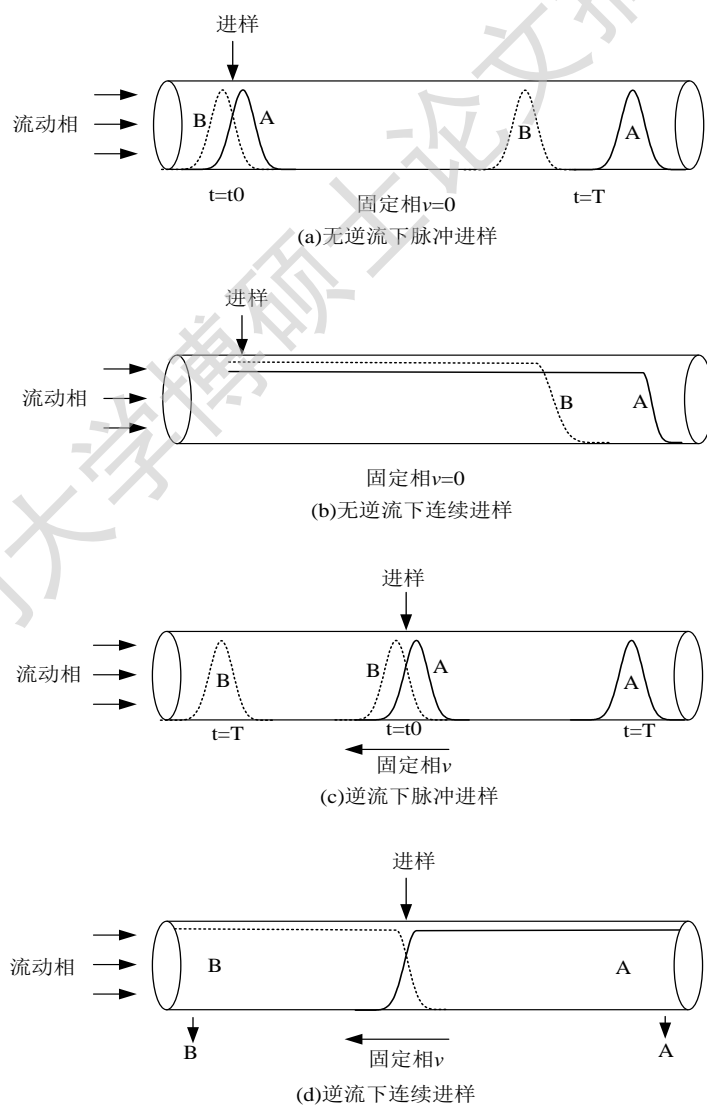


图 1-2 逆流与无逆流色谱比较

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库